

THÈSE

875

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

Abraham Benjamin Klein RAFKIND

B.-ès-A., Wesleyan University, U.S.A.

Né le 12 Octobre 1909, à Dokszyce (Pologne)

**Epidémiologie, Vaccination et Traitement
de la Fièvre Pourprée
des Montagnes Rocheuses**

Président : M. L. TANON, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1937

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

Abraham Benjamin Klein RAFKIND

B.-ès-A., Wesleyan University, U.S.A.

Né le 12 Octobre 1909, à Dokszyce (Pologne)

Epidémiologie, Vaccination et Traitement de la Fièvre Pourprée des Montagnes Rocheuses

Président : M. L. TANON, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1937

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
anatomie.....	ROUVIÈRE.
physiologie.....	LÉON BINET.
physique médicale.....	STROHL.
chimie médicale.....	OLONOVSKI.
ectériologie.....	Robert DEBRÉ.
parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
pathologie médicale.....	ABRAMI.
pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
anatomie pathologique.....	N.
histologie.....	CHAMPY.
pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
thérapeutique.....	HARVIER.
hygiène et médecine préventive.....	TANON.
médecine légale.....	BALTHAZARD.
histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
pathologie expérimentale et comparée.....	FISSINGER.
hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
clinique médicale.....	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
hygiène et clinique de la première enfance.....	H. CLAUDE.
clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	GUILLAIN.
clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	LEMIERRE.
clinique des maladies du système nerveux.....	CUNÉO.
clinique des maladies infectieuses.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
clinique chirurgicale.....	LENORMANT.
	TERRIEN.
clinique ophtalmologique.....	MARION.
clinique urologique.....	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	MOCQUOT.
clinique gynécologique.....	OMBRÉDANNE.
clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	RATHERY.
clinique thérapeutique médicale.....	LEMAÎTRE.
clinique oto-rhino-laryngologique.....	Pierre DUVAL.
clinique thérapeutique chirurgicale.....	M. VILLARET.
clinique propédeutique.....	BEZANÇON.
clinique de la Tuberculose.....	MATHIEU.
clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	LAUBRY.
clinique cardiologie.....	CROUZON.
clinique d'Assistance Médico-Sociale.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
professeurs sans chaire.....	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
BULLIARD	Histologie.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	OBERLING	Anatomie pathologique.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	RENARD	Ophthalmologie.
GAYET	Physiologie.	RICHET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SANNIÉ	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TROISIER	Pathologie expérimentale.
HALPHEN	Oto - rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		
LANTUÉJOUL	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LEROUX	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	PHILIBERT	Bactériologie.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

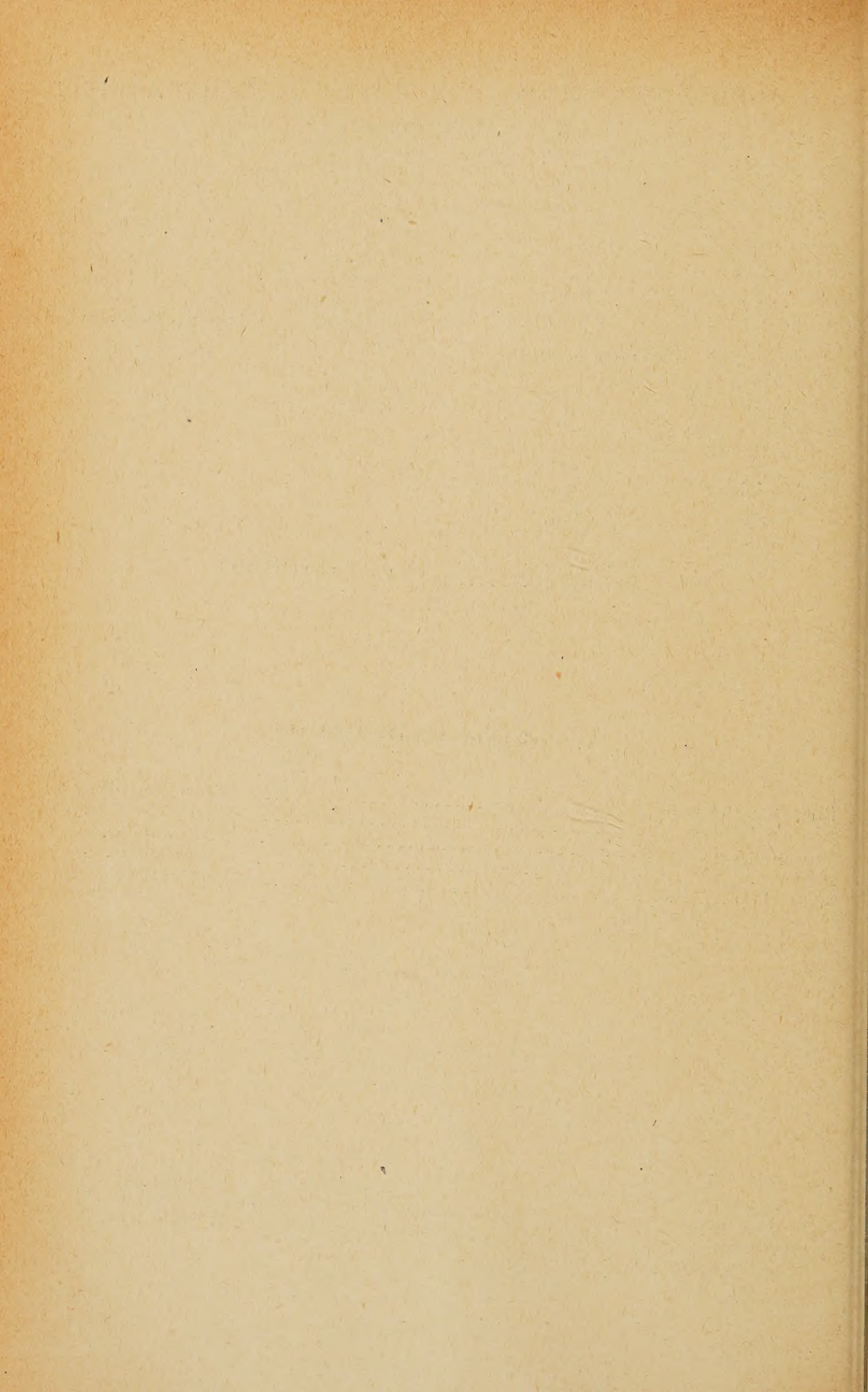
MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL.		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		HEITZ-BOYER. .	
DUVOIR.		MOURE.	
LIAN.		QUENU.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.		SCHWARTZ. . . .	
SÉZARY.		VELTER.	

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUFFE.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
ET DE MA MÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON,

Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
à la Faculté de Médecine de Paris,
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale,
Conseiller Technique
du Ministre de la Santé Publique,
Inspecteur général des Services Techniques d'Hygiène
de la Préfecture de Police,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Hommage de respect et de grati-
tude.*

MEIS ET AMICIS

AVANT-PROPOS

Nous manquerions à notre devoir si, avant de quitter la France, nous ne profitions pas de cette dernière occasion pour exprimer notre reconnaissance et nos remerciements à tous nos maîtres des hôpitaux et de la Faculté qui ont joué un si grand rôle dans notre formation médicale.

Nous sommes particulièrement reconnaissant à nos maîtres, MM. les Professeurs Abrami et Baudouin, dont les leçons cliniques et l'enseignement à la Faculté ont été pour nous une source profonde d'instruction et d'inspiration.

A nos maîtres, MM. les Professeurs Cunéo et Gosset, et à MM. Sénèque et Wilmoth, agrégés, chirurgiens des hôpitaux, nous voulons exprimer ici nos remerciements pour leur bel enseignement pratique et théorique de la chirurgie.

Nous voulons encore exprimer notre reconnaissance à M. le Docteur Devraigne, accoucheur à la Maternité Lariboisière, à la fois pour ses leçons cliniques et pratiques d'obstétrique, et pour l'intérêt qu'il nous a montré en tant qu'élève dans son service; à M. le Professeur Lereboullet, pour nous avoir initié aux principes essentiels de la pédiatrie; à M. le Professeur Marion pour ses leçons cliniques et à M. le Professeur Chevassu, pour son enseignement théorique de l'urologie; à M. le Professeur Guillaïn, qui nous a enseigné les éléments pratiques de la neurologie; à M. le Docteur Sézary, agrégé, médecin des hôpitaux, à qui nous devons nos connaissances dermatologiques.

INTRODUCTION

En France, et en Europe en général, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses est justement considérée comme une maladie exotique. En effet, le seul cas de fièvre pourprée que nous avons pu relever en France est celui d'un savant français qui a contracté cette maladie dans son laboratoire au cours de ses recherches. Mais aux Etats-Unis, cette même maladie, qui il y a à peine un demi-siècle était considérée, là aussi, comme une maladie curieuse, localisée uniquement à certaines régions des Montagnes Rocheuses, sévit actuellement d'une façon endémique dans presque tous les Etats de l'Amérique. Son accroissement au cours des dernières années, surtout dans les régions fortement peuplées de la côte atlantique, rend cette maladie d'une actualité brûlante.

Dans ce modeste ouvrage, dans lequel nous tâcherons de faire la mise au point de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, nous mettrons en relief surtout les moyens prophylactiques et thérapeutiques de cette maladie. Après un aperçu historique et clinique, nous exposerons l'épidémiologie de cette maladie, et nous montrerons qu'elle sévit d'une façon répétée dans les régions des Montagnes Rocheuses, moins fréquemment dans les Etats du Sud et de l'Est. Nous nous arrêterons longuement sur la vaccination contre cette maladie, et nous commenterons son utilité et son efficacité. Enfin, nous terminerons en passant en revue les moyens chimiques et biologiques utilisés dans son traitement.

CHAPITRE PREMIER

Aperçu historique et clinique.

Connue depuis le milieu du xix^e siècle, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses a été décrite cliniquement par Coughenoor, Maxcey, Wood et McCullogh. En 1896, Wood rapporta des données d'ordre clinique sur la fièvre tachetée de l'Idaho, et le tableau clinique de cette maladie fut esquissé pour la première fois par Maxcey, en 1899. La forme plus sévère de cette maladie, dite « type Montana », fut rapportée pour la première fois par Gwinn et McCullogh, en 1902, mais de vieux praticiens de cette époque se rappelèrent des cas de cette maladie avant cette date, le plus ancien datant de 1885, observé par Coughenoor. Au début, cette maladie fut connue sous le nom de « rougeole noire » (black measles), mais le terme « fièvre pourprée » ou « fièvre tachetée » devint bientôt spontanément universel. Le terme « fièvre des tiques » fut aussi fréquemment employé. Le titre de « fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses » est dû à la limitation géographique attribuée — à tort — à cette maladie.

En 1902, Wilson et Chowning avancèrent la théorie que la fièvre pourprée est consécutive à des piqûres des tiques, ce que confirmèrent les expériences sur l'homme de McCullogh et Brerton, en 1905, et

celles de Rickett sur l'animal, en 1906. Ces recherches ne furent pas sans danger, et McClintock, qui étudiait le rôle des *Dermacentors* dans la transmission de la maladie, contracta la fièvre pourprée dans la Bitterroot Valley, en août 1912, et mourut le 13 du même mois à Washington, victime de la lutte de la science contre ce fléau nouveau.

La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, maladie infectieuse, aiguë, fébrile, est une rickettsiose, provoquée par la *rickettsia Rickettsi*. Endémique dans certains Etats de l'Ouest de l'Amérique (Montana, Idaho), on la trouve depuis une dizaine d'années dans presque tous les Etats, depuis les Montagnes Rocheuses jusqu'à la côte atlantique, depuis le Canada jusqu'au golfe de Mexique, et sur la côte pacifique. On distingue actuellement deux formes de cette maladie: l'une, la forme classique, est celle qu'on voit dans la région des Montagnes Rocheuses; et l'autre, dite la forme « orientale », est, comme l'indique son nom, la forme de cette maladie telle qu'elle se présente dans les régions nouvellement affectées, et surtout sur la côte atlantique. Les deux formes, qui sont probablement dues au même virus, se distinguent l'une de l'autre par leurs hôtes vecteurs et par leur gravité. Tandis que dans l'Ouest la léthalité de cette maladie atteint 75% dans le Montana, elle est beaucoup moindre dans l'Est.

Les vecteurs de la fièvre pourprée sont des tiques du genre *Dermacentor*. Dans la forme classique on incrimine presque toujours le *Dermacentor andersoni*, la tique du lapin. La forme orientale de la maladie est transmise par plusieurs genres de tiques,

dont le plus important est le *D. variabilis*, la tique du chien. Nous aurons à insister sur la multiplicité des hôtes vecteurs plus tard.

La maladie a parfois tendance à reparaitre dans la même région pendant des années successives, parfois après des intervalles de plusieurs années. L'infection est le résultat d'une morsure par une tique contaminée; parfois elle suit l'écrasement des tiques gorgées. La période d'incubation varie de deux à douze jours, mais le plus souvent elle dure de trois à sept jours. Il n'est pas rare de voir plusieurs cas de cette maladie dans la même famille.

Le début est habituellement brusque, tard dans l'après-midi ou au début de la soirée. Les premiers symptômes se caractérisent par de la prostration et par des algies généralisées, et fréquemment il y a de la douleur dans la nuque et au niveau du cou. Parfois il y a aussi des douleurs abdominales localisées.

La fièvre rappelle celle du typhus exanthématique, mais atteint des niveaux plus élevés. Elle a tendance à traîner pendant trois semaines, quoique le plus souvent elle dure de onze à vingt-quatre jours. Une durée moins longue, de quatorze à quinze jours est assez fréquente.

L'éruption apparaît entre le deuxième et le cinquième jour, le plus souvent entre le troisième et le quatrième jour. L'endroit de la première apparition est presque toujours au niveau des poignets et des chevilles. Ensuite l'éruption apparaît sur le dos, et après cela se généralise rapidement. Elle s'étend d'une façon centripète. La paume des mains et la plante des pieds sont généralement prises, la figure

l'est fréquemment, et le cuir chevelu de temps en temps. La généralisation est complète en deux à trois jours. Chez des personnes ayant les mains et les avant-bras fortement bronzés par le soleil, les premiers stades de l'éruption peuvent assez facilement passer inaperçus sur ces parties. Au commencement les lésions sont de très petites macules rosées, de 2 à 8 mm. de diamètre, qui disparaissent assez souvent dans la matinée pour réapparaître avec l'élévation de la fièvre pendant l'après-midi. Elles deviennent de plus en plus distinctes du jour au lendemain, et au milieu du deuxième septennaire elles ont un caractère nettement pétéchiâ, sauf dans de très légers cas. Dans son plein développement, l'éruption est purpurine, et en règle générale plus abondante et plus intense au niveau des poignets, des chevilles, des jambes, de la partie supérieure du dos, des épaules, des surfaces latérales des bras, et des fesses, dans l'ordre décrite. Quelques-unes des lésions peuvent devenir confluentes, surtout au niveau des chevilles. Une éruption purpurine bien développée persiste pendant plusieurs semaines sous forme de taches foncées, pourprées ou brun-jaunâtres, dont on peut accentuer la coloration par un bain très chaud, ou par l'application d'un garrot.

Parfois on observe une desquamation lamelleuse, se produisant surtout aux jambes, et commençant très tard dans le cours de la maladie, ou au début de la période de convalescence. De temps en temps on voit, au niveau de la morsure par la tique, une petite ulcération avec ou sans adénopathie régionale. Rare-

ment on trouve la tique attachée à la peau après le début des symptômes.

Simultanément avec le développement de l'éruption cutanée, des taches hémorragiques de 2-3 mm. de diamètre, apparaissent fréquemment sur la muqueuse buccale et surtout sur le palais. La langue est sèche et saburrale au centre, rouge aux bords et à la pointe. Les papilles sont souvent hypertrophiées, ce qui donne à la pointe et aux bords l'apparence d'être couverts de mûres. La muqueuse pharyngée est habituellement inflammée. Parfois de petites ulcérations apparaissent sur les amygdales et sur le palais. Le faciès est coloré, foncé, et les yeux sont injectés. La rigidité du cou, avec signe de Kernig, est fréquemment observée. La rate est souvent hypertrophiée et sensible. Par comparaison à la température, le pouls tend à devenir plus rapide que dans le typhus exanthématique. Un pouls très rapide est d'un fâcheux pronostic.

Les signes généraux sont à peu près identiques avec ceux que l'on observe dans la fièvre typhoïde. Les nausées et les vomissements sont très fréquents, ainsi que des douleurs dans le dos. Les épistaxis et la dysurie peuvent se produire, mais rarement. Des troubles du système nerveux central sont beaucoup plus sévères que dans le typhus exanthématique. La léthargie du début peut évoluer en stupeur, ou même aboutir au coma. Les délires qu'on observe très souvent peuvent être violents et prolongés. Un syndrome méningé est fréquent, et dans les cas graves, il peut y avoir relâchement des sphincters. Une hyperesthésie cutanée et du tremblement sont assez

fréquents. Souvent il y a aussi des algies musculaires, osseuses et articulaires.

Au début de la maladie le nombre des globules blancs peut rester dans les limites normales; mais en règle générale, il se produit une leucocytose marquée lorsque la maladie atteint son plein développement. Le nombre des hématies tombe progressivement, et à la fin de la maladie, l'anémie est assez sévère. L'urine contient parfois de petites quantités d'albuminé et rarement des cylindres.

Comme nous l'avons dit plus haut, le virus de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses est une rickettsiose, *rickettsia Rickettsi*, micro-organisme extrêmement ténu, de forme lancéolée, se colorant fortement à ses deux extrémités par le Gièmsa. Il ne traverserait pas les bougies Berkfeld. Il adhère aux globules rouges. Il est rapidement détruit par chauffage à 55°, et même par le séjour à la température du laboratoire, mais, par contre, il se conserve pendant des mois à la température de — 10°.

Ce sont des animaux sauvages sensibles à l'infection et souvent immuns qui constituent le réservoir du virus. Ces animaux sont les « woodchucks » (*marmota flaviventer*), les « rock squirrels » (*callospermophilus cinerascens*), les « ground squirrels » (*citellus columbanus*) et le lapin sauvage (*lepus Townsendi*). Beaucoup de ces animaux capturés dans la nature présentent de l'immunité, ce qui prouve qu'ils ont dû contracter l'infection naturelle (Brumpt). Parmi les animaux de laboratoire, certains singes, le lapin et surtout le cobaye prennent facilement l'infection. Nous verrons plus loin que certains oiseaux

seraient sensibles et joueraient un grand rôle dans la propagation de la maladie. Les grands animaux domestiques et les souris sont réfractaires.

Le virus de la fièvre pourprée existe dans le sang de l'homme malade pendant toute la période fébrile. Ce sang, inoculé à la dose de 1-2 cmc. dans le péritoine du cobaye, détermine, après une incubation de cinq jours, une maladie expérimentale typique, se traduisant par de la fièvre, une tuméfaction œdémateuse du scrotum, et parfois un exanthème de la plante des pattes qui peut se transformer en plaque de gangrène.

Pour confirmer le diagnostic de fièvre pourprée par des moyens de laboratoire on dispose de trois épreuves:

1° « Epreuve d'infection », dans laquelle on injecte à des cobayes du sang du malade à la période fébrile. Ces animaux montrent alors une réaction typique.

2° Une épreuve d'agglutination.

3° Une « épreuve de protection », pour confirmer le diagnostic à la période de convalescence, qui consiste à injecter à des cobayes des mélanges de sérum du convalescent et du virus. Ordinairement on emploie la deuxième réaction, dite de Weil-Felix, qui consiste dans l'agglutination des cultures spécifiques des *Proteus* X¹⁹O et X²O par du sérum du malade obtenu tardivement au cours de la maladie ou pendant la convalescence. La réaction de Weil-Felix se montre positive dès la première semaine dans la majorité des cas, et peut atteindre le taux de 1/2.500. Elle fléchit ensuite pendant la deuxième semaine, pour se relever après la chute de la température.

Mais parfois on rencontre des cas dans lesquels les agglutinines sont si peu nombreuses que le résultat est douteux. Pour parer à cet inconvénient, K. Maxcey a récemment préconisé une nouvelle méthode, variation de la réaction de Weil-Felix, et qu'il propose d'appeler la réaction de Weil-Felix du lapin. On utilise cette réaction surtout dans la forme orientale de la fièvre pourprée. Elle consiste en l'inoculation directe d'un lapin avec du sang citraté du malade obtenu dès le début de la maladie. Ensuite, on met l'animal en observation, et c'est sur le sang du lapin qu'on fait subséquemment la réaction d'agglutination. Cette réaction est surtout utile dans le cas où une issue fatale rendrait impossible la confirmation du diagnostic avec le sang du malade.

Un mot seulement sur l'anatomie pathologique. La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses est caractérisée par des lésions histologiques typiques. Parmi ces lésions, les plus importantes consistent en des altérations des petits vaisseaux, et particulièrement des artérioles. Elles montrent une accumulation péri-vasculaire de grandes cellules mononucléées, et surtout une prolifération remarquable des endothéliums vasculaires. Cette « endangite infectieuse spécifique » (Wolbach), très accentuée dans les vaisseaux cutanés, surtout chez l'homme, détermine des thromboses qui ont pour conséquence les gangrènes et les œdèmes superficiels. Des études faites sur des cultures tissulaires montrent l'envahissement massif et la distension des noyaux cellulaires, tandis que l'invasion des cytoplasmes des cellules-hôtes est relativement rare.

CHAPITRE II

Epidémiologie.

Des travaux récents semblent démontrer que l'aire géographique de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses n'est pas aussi limitée qu'on l'avait cru tout d'abord. Dans l'Est des Etats-Unis on a décrit une fièvre exanthématique analogue à la forme classique qui donne une mortalité de 20% environ. Cette forme, que McCoy a proposé d'appeler la forme orientale (eastern type) de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, sévit surtout entre les Monts Appalaches et la côte atlantique, depuis New-York jusqu'à l'Etat de Géorgie.

Le Montana, considéré comme le foyer original de la fièvre pourprée, a 36 cas par 100.000 habitants, soit sept fois plus de cas que les foyers de l'Est: le Maryland, le district de Columbia et la Virginie, qui n'ont que 5 1/2 cas par 100.000 habitants. Mais, étant donné que dans les Etats de l'Est la densité de la population par mille carré est infiniment plus forte que dans le Montana, il en résulte que si l'on évalue le nombre des cas par le nombre d'habitants par mille carré, on constate que la quantité des cas est quatre fois plus élevée dans ces pays que dans l'Ouest. Au point de vue de l'hygiène publique, c'est donc dans l'Est, le long du littoral de l'Atlantique, que le

problème de la fièvre pourprée prend maintenant toute son ampleur.

Dans les régions à l'est des Monts Appalaches, la maladie existe depuis une vingtaine d'années. Les plus anciens cas ont apparemment été observés sur les îles près de la côte atlantique; mais en raison de leur rareté relative, ces cas sont même maintenant encore diagnostiqués « fièvre typhoïde » ou « méningite ». Fricks a rapporté plusieurs cas de fièvre pourprée depuis 1917, dont le diagnostic n'a pas pu être confirmé:

En 1912, un cas dans le Comté d'Ulster (New-York).

En 1913, un cas dans le même comté, et trois cas dans le Comté de Suffolk (N.-Y.), (rapportés par Van Dine, du Bureau fédéral d'Entomologie).

En 1913, un cas dans le Comté de Todd, et un cas dans le Comté de Becker (Minnesota).

A la fin de l'année 1930, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses fut reconnue comme existant dans le Montana, l'Idaho, le Wyoming, les régions orientale et centrale de l'Orégon, le Washington, la partie nord-est de la Californie, les régions du nord et du centre du Nevada, l'Utah, la section des Montagnes Rocheuses du Colorado, la région nord-est du Colorado, la section nord du Nouveau-Mexique, et la Californie du sud. Dans le Canada, la partie sud de la province de Saskatchewan et la région sud-est de la Colombie Britannique furent affectées. Cette région d'infection était peut-être trois fois plus grande que l'aire endémique connue vingt-cinq ans avant. L'extension de ses limites avait été due, en partie, à l'addition des sections où l'infection avait indiscuta-

blement existé depuis longtemps, mais soit qu'elle n'avait pas été reconnue, soit qu'elle avait été reconnue mais non déclarée; et, en partie, à l'addition de nouvelles sections endémiques.

Au cours des cinq dernières années, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses a cessé d'être une maladie d'un intérêt purement local ou sectionnel, et est devenue une maladie d'un intérêt immédiat ou potentiel pour tous les Etats-Unis. Dans un nombre considérable des Etats de l'Est et du Centre, cette maladie a dernièrement été observée avec une fréquence croissante et alarmante.

Au début de 1931, Badger, Dyer et Rumerich rapportèrent des cas de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses reconnus en 1930 en Virginie, Pensylvanie, Delaware, Maryland, district de Columbie, et Caroline du Nord. En 1931, des cas authentiques furent observés dans la Caroline du Sud, dans le Texas (Kemp), en Louisiane et en Tennessee; et des cas suspects, non confirmés, dans l'Arkansas, le Missouri, l'Iowa, le Minnesota et l'Arizona. Ultérieurement il a été démontré qu'il y avait des centres d'infection dans le Missouri (Toomey, 1932), en Géorgie, dans la Caroline du Nord, le New-York, le New-Jersey, le Minnesota (Reiman, Ulrich et Fisher, 1932), l'Okla-homa, l'Arkansas, l'Alabama (Boyd, 1932), et dans l'Indiana (La Bier, 1925). La distribution étendue du virus de la fièvre pourprée n'était plus douteuse.

En 1932, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses a été inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, et ce n'est que depuis 1933 que les déclarations concernant la fièvre pourprée ont pris

une certaine importance. Alors qu'avant 1933 un seul cas de fièvre pourprée avait été observée dans la Caroline du Nord, en cette année, 37 cas furent signalés entre juillet et septembre. Tous étaient ruraux. Sur ces 37 cas, douze présentèrent des caractères de gravité et les symptômes cliniques de la fièvre pourprée, avec une mortalité de 50%; les autres étaient bénins, mais avec éruption caractéristique. Le taux de mortalité pour la totalité des cas, graves et bénins, fut de 16%, ce qui correspond à peu près au taux moyen de la forme orientale. Dans la plupart de ces cas, les sujets étaient des adultes d'âge moyen. Parmi les occupations on a relevé 16 fermiers, 4 femmes de fermiers, 10 enfants d'âge scolaire, 4 d'âge pré-scolaire, et 3 ouvriers, tous habitant la campagne.

Avant 1933, la maladie était quasi-inexistante, ou en tout cas très rare, dans l'Etat de New-York. En 1935, Maillard et Hazen rapportèrent l'observation d'une petite épidémie de fièvre pourprée dans une région rurale, dans un comté à Long-Island. Il y avait dix malades, dont deux d'une même famille. Parmi ces malades, quatre étaient des enfants entre 2 1/2-6 ans, et six adultes entre 20-52 ans. La distribution par sexe fut égale. Tous sont tombés malades au printemps ou en fin d'été, neuf avaient été en contact avec des tiques, et le dixième, un ouvrier agricole, a pu être mordu par une tique lorsqu'il travaillait aux champs. Les symptômes cliniques étaient tout à fait caractéristiques, et la réaction de Weil-Felix était positive dans tous les cas. La durée de la maladie était de trois semaines, et il y avait trois morts.

Comment expliquer l'extension si rapide au pays

entier d'une maladie qui, au début, était plus ou moins localisée à certaines régions seulement ? L'augmentation du tourisme vers l'Ouest pittoresque où se trouvent les foyers maxima de l'infection y a sans doute joué un certain rôle. D'autre part, nous savons que le *Dermacentor andersoni*, dont la distribution est limitée aux Montagnes Rocheuses et les régions avoisinantes, n'est pas l'unique hôte vecteur du *rickettsia Rickettsi*. Brumpt a démontré qu'une tique européenne, *Dermacentor reticulatus*, peut être expérimentalement infectée. En Amérique, Parker, Philip et Jellison ont récemment décrit les nombreux agents de transmission du virus de la fièvre pourprée. La tique du lapin, *Hæmaphysalis leporis-palustris*, ne mord pas l'homme, mais elle infeste les lapins et des oiseaux gallinacés et d'autres oiseaux qui fréquentent le sol. Le lapin sert alors comme moyen de transmission du virus à des tiques du genre *Dermacentor*. Les lapins et certains oiseaux comme l'alouette des prés sont indubitablement responsables de la dissémination naturelle du virus. Le *Dermacentor variabilis* est le plus vraisemblable et le plus fréquent agent de transmission du virus de la fièvre pourprée à l'homme dans la plus grande partie des régions endémiques nouvellement atteintes dans les Etats du Centre et de l'Est. Les autres hôtes vecteurs du virus sont le *D. occidentalis*, le *D. parumapertus marginatus*, le *Rhipicephalus sanguineus*, l'*Amblyomma americanum* et l'*A. cayennense*.

La virulence de l'infection chez l'homme varie dans les diverses régions, mais elle est habituellement plus

ou moins constante dans une région donnée pendant de longues années. Dans la partie occidentale du Montana, environ 90% des cas chez les adultes, et 50% chez les enfants sont mortels, le taux inclusif étant de 75% environ. Dans la Bitterroot Valley il y a eu au moins 400 cas de mort par fièvre pourprée. Jadis on avait supposé que c'était là la seule localité ayant une léthalité si excessivement élevée, mais actuellement on connaît d'autres régions où la mortalité est presque aussi élevée, notamment dans l'Idaho, le Wyoming, et peut-être dans l'Orégon. Le pourcentage des cas mortels de fièvre pourprée dans certains Etats de l'Ouest pendant plusieurs années a été comme suit (Parker, 1929):

Montana	26,91	Utah	6,89
Orégon	18,94	Colorado	20
Californie	11,59	Washington	11,90
Wyoming	21,44	Idaho	4,16
Névada	16,42		

Dans l'Est, pour 93 cas observés par Rumreich, Dyer et Badger, la mortalité était de 22,6%. Dans certains centres où sévit la fièvre pourprée, on n'a jamais observé de cas mortels. Dans la partie méridionale de l'Idaho et de la région orientale de l'Orégon, on observe de temps à autre des cas ambulatoires. Dans ces cas il y a bien une éruption caractéristique, mais elle n'est pas très étendue et peut même rester localisée. Certains praticiens ont prétendu qu'il existait des cas bénins sans éruption; le diagnostic de tous ces cas-là est, bien entendu, très présumptueux.

La plupart des cas de fièvre pourprée des Monta-

gues Rocheuses se rencontrent parmi ces groupes-là de la population qui gagnent leur vie par une occupation quelconque au grand air, surtout par l'agriculture. Les gens qui s'y exposent le plus sont les bergers et d'autres personnes occupés à l'élevage des moutons dans les régions de la brousse de l'Ouest. Cependant, un nombre considérable des cas se rencontre chez des personnes qui ne s'exposent que peu fréquemment au virus, tels que des pêcheurs, des campeurs, des touristes. Assez souvent on rencontre des cas même chez des citadins, les tiques infectées étant apportées, dans ces cas-là, par l'intermédiaire d'une autre personne ou par des animaux.

La majorité des cas d'infection se rencontre chez des personnes d'âge adulte et du sexe masculin. Cependant, dans les régions telles que la Bitterroot Valley, où les fermes et les habitations se trouvent dans la région infectée même, la proportion d'infection chez les enfants est relativement élevée. Par contre, dans la partie méridionale de l'Idaho, où la majorité des cas se contracte dans une région déserte de la brousse par des personnes engagées dans l'élevage des moutons, il y a peu d'enfants qui se contaminent. La plupart des cas se rencontrent entre les mois de mars et juin, et le maximum pendant les mois d'avril et mai. A des altitudes plus élevées (Wyoming, Colorado), une plus grande proportion des cas s'observe pendant la fin de cette période, ce qui correspond à la période d'activité du *Derma-centor andersoni*. Il y a des cas occasionnels pendant l'été, des cas rares pendant les mois d'automne et d'hiver. Le tableau A

TABLEAU A
Fréquence Saisonnière de la Fièvre Pourprée des Montagnes Rocheuses
pour l'année 1936

RÉGIONS	Trimestres 1936				Janv. Fév. Mars	Avril Mai Juin	Juill. Août Sept.	Oct. Nov. Déc.
	I	II	III	IV				
Etats-Unis	8	203	431	9	5 — 3	32 92 81	74 47 13	3 2 4
Côte Atlantique Moyen.	1	2	6	—	1 — —	— — 2	5 1 —	— — —
Centre Nord-Est.....	1	2	4	—	— — 1	— 1 1	2 1 1	— — —
Centre Nord-Ouest.....	—	1	1	—	— — —	— — 1	1 — —	— — —
Côte Atlantique-Sud...	1	30	89	4	1 — —	1 6 23	39 38 12	1 2 1
Centre Sud-Est.....	3	1	6	1	3 — —	— 1 —	6 — —	1 — —
Montagnes Rocheuses.	1	144	19	1	— — 1	23 70 46	15 4 —	— — 1
Côte Pacifique	1	28	6	3	— — 1	6 14 8	3 3 —	1 — 2

montre bien la fréquence saisonnière de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.

La fréquence annuelle dépend en partie de l'abondance des tiques contagieuses, en partie des conditions météorologiques, et en partie des facteurs inconnus. Des printemps très froids ou très secs retardent beaucoup l'activité des tiques. Il semble, d'après les renseignements sur les cas de fièvre pourprée dans l'Ouest, que la maladie s'accroît à des intervalles de sept ans, comme l'ont montré les épidémies de 1915, 1922 et 1929. Dans les intervalles, il y a d'abord une diminution dans le nombre des cas pendant deux ans, puis une lente augmentation vers un maximum dans les cinq années suivantes. La signification de ces cycles périodiques n'est pas apparente, mais ils apparaissent comme des phénomènes locaux et régionaux, quoique les deux ne coïncident pas toujours. Localement, il n'est pas rare de voir une période d'épidémie suivie d'un nombre considérable d'années au cours desquelles il y a absence complète d'infection chez l'homme. Il ne semble pas y avoir aucune corrélation entre l'abondance des tiques et le nombre des cas. Il est probable que le nombre des cas observés dépende plutôt du pourcentage des tiques infectées que de leur abondance.

Le tableau B, que nous empruntons aux rapports épidémiologiques de la Société des Nations, montre le nombre des cas de fièvre pourprée dans chaque région des Etats-Unis. Disons tout de suite, cependant, que le nombre véritable des cas par an est assez problématique, étant donné qu'un grand nombre des cas n'est jamais déclaré. Encore faut-il reconnaître que

Distribution et Fréquence pour l'année 1935

ÉTATS	1930	1931	1932	1933	1934	1935	Trimestres		
							I	II	III
Nouvelle Angleterre									
Connecticut	—	—	—	—	—	1	—	—	1
Côte Atlantique Moyen									
New-York.....	—	—	—	3	4	1	—	—	1
New-Jersey.....	—	—	3	—	—	1	—	—	1
Pennsylvanie.....	—	—	—	2	1	3	—	—	2
Centre Nord-Est									
Ohio.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Indiana.....	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Illinois.....	—	—	—	1	—	1	—	1	—
Centre Nord-Ouest									
Minnesota.....	—	1	—	1	—	1	—	—	1
Iowa.....	—	—	—	5	5	6	—	1	5
Dakota du Nord.....	—	—	—	—	—	3	—	1	2
Dakota du Sud.....	—	1	13	2	5	9	1	4	4
Kansas.....	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Côte Atlantique-Sud									
Delaware.....	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Maryland.....	—	23	49	55	35	31	1	8	25
District féd ^l Columbia	—	11	9	7	3	7	—	5	2
Virginie.....	—	6	29	23	43	36	1	9	25
Virginie Occidentale	—	—	—	—	—	5	—	—	5

B'
la Fièvre Pourprée
1930-35

ÉTATS							Trimestres 1935			
	1930	1931	1932	1933	1934	1935	I	II	III	IV
Caroline du Nord....	—	—	7	27	33	21	—	4	14	3
Caroline du Sud.....	—	2	6	—	—	—	—	—	—	—
Géorgie	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—
entre Sud-Est										
Kentucky.....	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—
Tennessee.....	—	4	1	2	1	1	—	—	1	—
Alabama.....				1	1	3	—	—	3	—
Montagnes Rocheuses										
Montana	20	30	100	67	70	112	5	84	23	—
Idaho	20	20	27	47	33	25	4	16	5	—
Wyoming.....	41	26	82	118	90	90	1	66	23	—
Colorado.....	17	6	15	14	4	11	2	9	—	
Nouveau-Mexique...	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
Arizona.....	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
Utah.....	13	10	—	5						
Nevada.....	15	18	14	15	5	6	1	5	—	—
pacifique										
Washington.....	2	—	1	3	8	3	—	2	1	—
Orégon.....	62	52	55	50	47	36	2	28	6	—
Californie	7	1	7	16	12	8	—	6	2	—
Total...	197	213	421	467	405	421	18	249	147	7

* Rapport Epidémiologique de la S.D.N., 1937.

beaucoup de cas sont diagnostiqués à tort, et que des cas bénins, légers, ne sont pas reconnus. On peut dire que le nombre véritable des cas est deux ou trois fois plus grand que le nombre des cas déclarés. Par exemple, dans l'Idaho, où l'on rencontre indubitablement plus de cas que dans n'importe quel autre Etat, on observait jadis 300 à 400 cas par an; et quoique le nombre des cas ait sans doute diminué pendant les dix dernières années, il est certain qu'il y a encore plusieurs fois plus de cas chaque année que ne sont déclarés.

Il semble bien, d'après des recherches modernes, que la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses n'est nullement limitée aux Etats-Unis. Il est vrai que Brumpt semble avoir démontré d'une façon concluante, par des expériences d'immunité croisée, que la fièvre pourprée et la fièvre boutonneuse sont deux maladies distinctes, et non deux formes différentes de la même maladie, comme l'on a parfois cru. Par contre, il existe au Brésil une fièvre exanthématique, dite fièvre de Sao-Paulo, dont les symptômes rappellent de beaucoup ceux de la fièvre pourprée. Cette maladie, dont la mortalité est de 80%, est transmise à l'homme par la piqûre d'une tique, l'*Amblyomma cayennense*. Or, nous avons déjà vu que l'*A. cayennense* peut être l'agent de transmission de la fièvre pourprée. D'autre part, des expériences d'immunité croisée semblent indiquer la parenté étroite entre la fièvre pourprée et la fièvre de Sao-Paulo. Dans le Nord du Mexique et dans le Sud-Ouest canadien, le nombre des cas de fièvre pourprée a considérablement augmenté dans les cinq dernières années. Sous

le nom de « fièvre de Kumaon », J. W. D. Megan a décrit (1913 et 1921), une infection très voisine qui s'observe dans l'Himalaya, à une altitude de 1.400 mètres. Cette maladie serait inoculée par un *Ixodidé* indéterminé, et le réservoir de virus serait peut-être constitué par un animal sauvage de la jungle (Brumpt).

Ainsi l'intérêt de la fièvre pourprée s'est grandement accru dans les dernières années, d'une part à cause de son extension rapide vers les Etats jusqu'à ces temps derniers indemnes, et d'autre part par la constatation de la présence de cette maladie dans d'autres pays, au Brésil notamment.

CHAPITRE III

Prophylaxie.

Les deux conditions primordiales de la prophylaxie individuelle contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses sont, d'une part, le soin d'éviter les tiques et, d'autre part, l'enlèvement précoce des tiques que l'on a pu ne pas remarquer, et qui se sont attachées sur un point quelconque du corps. Pour éviter les tiques, il suffit de ne pas séjourner dans les régions infestées pendant le printemps et la première partie de l'été. Lorsque cela n'est pas possible, il faut alors porter des vêtements appropriés. Les tiques se trouvent habituellement sur l'herbe et sur la végétation basse, et ce n'est que rarement qu'on les trouve à plus de 45 centimètres au-dessus du sol. Il est donc très important que les vêtements portés soient tels que les tiques ne peuvent pas s'insinuer dans le pantalon par en bas. Ce résultat peut être obtenu en portant de hautes bottes, des molletières ou des chaussettes recouvrant le bas du pantalon. Dans ces cas-là, les tiques grimperont sur la partie externe des vêtements, et si l'on ne les remarque pas avant, on s'apercevra de leur présence lorsqu'elles viendront en contact avec les poils courts du cou. Lorsqu'on séjourne dans une région infectée, il est bon de pren-

dre l'habitude de passer de temps en temps la main sur le cou.

Les tissus dont sont faits les vêtements sont d'une grande importance au point de vue prophylactique, car les tiques peuvent plus facilement s'attacher à une grosse étoffe qu'à un tissu fin. Cependant, il y a des avantages dans les deux types de tissus. Les vêtements présentant de nombreux poils, quoique plus aptes à ramasser les tiques, ralentissent cependant leurs mouvements, et ce fait est particulièrement avantageux lorsqu'on porte les chaussettes de manière à leur faire recouvrir le bas du pantalon. Si les chaussettes sont blanches, les tiques sont facilement remarquées et peuvent être enlevées avant qu'elles n'aient pu remonter plus haut. Pour les autres vêtements, un tissu fin est peut-être préférable, car alors moins de tiques pourront s'y accrocher, et celles qui y réussissent quand même pourront plus facilement être enlevées. Par contre, elles grimpent plus facilement sur un tissu pareil, une fois accrochées.

Si l'on s'expose d'une façon continue à la contamination, il est inévitable qu'un certain nombre de tiques puisse s'attacher au corps, en dépit de toutes les précautions que l'on puisse prendre. Il est donc indispensable que les mesures que nous venons d'énumérer soient complétées par l'examen attentif de l'intérieur des vêtements et par l'inspection du corps. Etant donné que les tiques s'attachent rarement d'une manière précoce — à moins que cela ne soit tard dans la saison — et qu'elles sont rarement infectieuses avant quelques heures après leur attachement au corps, un examen fait deux fois par jour sera d'ordi-

naire suffisant. Cependant, dans les régions qu'on sait infestées des tiques, ou qui sont particulièrement dangereuses, l'examen doit être plus fréquent. Le moment de la journée auquel on procèdera à cet examen dépendra à un degré considérable de l'occupation et des habitudes personnelles de chaque individu. Néanmoins, un examen devrait toujours être fait avant de se coucher, et il est préférable alors d'enlever les vêtements qu'on avait portés pendant la journée. Les parties du corps qu'on ne peut pas voir doivent être soigneusement explorées avec les mains, surtout les parties poilues. Les vêtements enlevés ne doivent pas être placés sur la literie, car des tiques qui ont pu échapper à l'inspection pourront alors s'attacher au corps pendant le sommeil. Il faut surtout prendre des précautions quand deux personnes occupent le même lit, car nombreux sont les cas signalés où deux personnes ont été infectées par la même tique dans des conditions pareilles. Un danger plus grave pour la seconde personne mordue résulte alors du fait que si la tique est délogée du corps de la première et s'attaque après à la seconde personne, le virus ayant été réactivé, la transmission de la maladie, dans le second cas, peut se faire dans un temps très court.

Lorsqu'il est nécessaire de dormir en dehors des habitations, des précautions supplémentaires doivent être prises en ce qui concerne le choix d'un endroit pour dresser la tente ou pour placer la literie, selon les cas. On doit éviter les endroits qui abondent en rongeurs, car les tiques sont très abondantes là où leurs hôtes vecteurs sont nombreux. Les forêts, sur-

tout là où la végétation basse est rare, offrent probablement les endroits les plus sûrs pour dresser une tente. Dans les montagnes, les tiques ont tendance à se concentrer en d'immenses nombres le long des sentiers et des routes — surtout des routes bordées d'une végétation basse ou ayant des touffes d'herbes abondantes. Des endroits pareils sont surtout à éviter, ainsi que les régions couvertes de brousse. Dans les montagnes on doit être très vigilant quand on suit des sentiers ou des routes qui longent les pentes ou qui les traversent.

Quand on trouve une tique attachée au corps et que l'on soit loin d'un milieu médical, il ne faut pas hésiter à l'enlever en la tirant avec le pouce et l'index. La notion qui prétend qu'on doit attendre que la tique soit enlevée par un médecin est assez erronée pour deux raisons. D'abord, se débarrasser de la tique aussitôt que possible est une meilleure assurance contre l'infection que d'attendre qu'elle soit enlevée tardivement par un médecin. Ensuite, la croyance qu'il peut être dangereux de laisser les parties buccales de la tique dans la peau est aussi fausse. La pratique courante d'appliquer un agent caustique à l'endroit de la morsure a peut-être plus de fondement, quoique le bien que cela puisse faire soit assez problématique. Ces applications peuvent avoir une certaine valeur pour empêcher l'infection secondaire, mais sont sans effet pour empêcher une maladie à virus telle que la fièvre pourprée. L'agent le plus efficace serait le nitrate d'argent, sous forme d'un crayon caustique.

Il n'y a pas de substance connue qui puisse être

appliquée sur les vêtements ou sur le corps pour repousser les tiques. Certaines huiles, il est vrai, sont assez efficaces, mais leur emploi n'est pas pratique.

La prophylaxie générale a pour but la destruction des Dermacentors adultes et larvaires, et pour cela on a préconisé les bains ixodicides pour le bétail, la destruction par le feu, le piège, l'empoisonnement des petits rongeurs sur lesquels vivent les larves et les nymphes, l'incendie périodique des broussailles, etc. A ces moyens onéreux. Brumpt a proposé d'en ajouter un autre: l'utilisation d'un ennemi naturel, l'*Ixodiphagus caucurtei*. Depuis de nombreuses années on utilise un procédé agronomique pratique, en utilisant le mouton comme « animal piège ». Des troupeaux de moutons pâturent dix jours dans la zone infestée, puis en sont retirés et mis dans des enclos où on les débarrasse des tiques. Le suint des moutons détruit 90% des acariens fixés sur eux.

Mais de tous les moyens prophylactiques dont on dispose actuellement, il n'y en a qu'un qui donne des résultats constants et efficaces. C'est la vaccination contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, que nous allons étudier maintenant.

CHAPITRE IV

Vaccination.

En 1923, Noguchi prépara un vaccin avec du sérum des cobayes infectés et du sérum des lapins qui avaient résisté à la fièvre pourprée. Ce vaccin fut essayé dans les régions endémiques de l'Ouest, dans le Wyoming notamment, mais Noguchi fut le premier à reconnaître que son vaccin n'avait aucune valeur protectrice, et le vaccin fut abandonné. Le vaccin actuellement utilisé est dû à l'invention de deux investigateurs, les docteurs Spencer et Parker.

Préparation du vaccin. — Le vaccin est préparé au laboratoire du Service de la Santé Publique des Etats-Unis, à Hamilton, Montana, seulement. Ce laboratoire s'occupe exclusivement des recherches ayant trait à la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. On utilise les tissus des tiques du bois (*D. andersoni*) adultes et porteuses du virus, et qui ont été élevées et infectées dans des conditions spéciales contrôlées par le laboratoire. On laisse les tiques adultes se nourrir pendant 3-5 jours sur des cobayes ou des lapins infectés; puis les tiques sont stérilisées. Des lots de 500 tiques (soit environ 12,66 grammes) sont alors mélangés mécaniquement avec du sable stérile dans une petite quantité de sérum salé physio-

logique, contenant soit 2% de phénol, soit 2% d'un mélange phénol-formol. Après broiement, on additionne une quantité suffisante du liquide préservateur pour amener le volume total à 100 c.c. Après une semaine, on ajoute 300 c.c. de sérum salé physiologique, et le produit est centrifugé pour le débarrasser des matières solides et du sable. Le liquide qui surnage après centrifugation est le vaccin. Chaque centimètre cube contient la substance de 1 1/4 tiques et 0,5% du liquide préservateur. On n'a pas encore imaginé une méthode pour standardiser le pouvoir efficace du vaccin, et il est nécessaire d'examiner séparément chaque lot de vaccin. On le considère bon lorsque quatre des sept cobayes qui ont reçu chacun 1 c.c. du vaccin sont protégés contre une injection ultérieure de 1 c.c. de sang de cobaye infecté. Environ 80% du vaccin ainsi préparé passe le contrôle et est ensuite utilisé, le reste est rejeté.

Le vaccin peut être administré en sous-cutanée et intra-musculaire, exceptionnellement en intra-veineuse. La voie usuelle est la sous-cutanée. La dose minima recommandée est de deux injections de 1 c.c. pour les enfants au-dessous de dix ans, et deux injections de 2 c.c. pour les adultes. Il est bon de faire une troisième injection de rappel dans les régions où la léthalité est très élevée.

Les accidents sont assez rares et peu importants. Quelques sujets présentent du malaise, un peu de fièvre, des nausées, parfois des arthralgies et des myalgies. On observe de l'urticaire et de l'œdème

dans environ 1% des sujets vaccinés, ces symptômes apparaissant habituellement dans les quelques heures qui suivent l'injection. La moitié des sujets qui ont réagi à la première injection ne réagissent plus aux injections ultérieures, tandis que quelques sujets réagissent d'une façon plus violente. Les réactions locales sont presque toujours sans sequelles, et sont le plus souvent limitées à une rougeur, du gonflement et du prurit autour du lieu d'injection. Le gonflement s'étend parfois à l'avant-bras, et rarement à la main. Le prurit, accident le plus fréquent, disparaît très rapidement et devient à peine perceptible chez des personnes ayant été vaccinées plusieurs fois.

Ce vaccin fut employé pour la première fois chez l'homme dans un but prophylactique, en 1925. Au Dr Roy C. Spencer, un des deux médecins qui inventèrent le vaccin, revient le mérite d'avoir été le premier qui eut le courage de se faire injecter le nouveau produit. Après lui, trente-quatre personnes, tous membres soit du personnel chargé des recherches au laboratoire à Hamilton, Montana, soit du personnel du Bureau d'Entomologie de l'Etat de Montana, furent vaccinées. En 1926, l'emploi du vaccin fut limité à certaines régions « d'épreuve ». Actuellement on utilise ce vaccin dans toutes les régions endémiques des Montagnes Rocheuses et dans les Etats de la côte pacifique, et à un moindre degré dans l'Est, surtout dans le Maryland. Le perfectionnement graduel des méthodes d'élevage des tiques et de fabrication a permis une augmentation de la production du vaccin de 10-12 litres pendant les premières

années, à presque 300 litres, et le rendement augmente continuellement.

Deux régions, aux conditions épidémiologiques différentes, avaient été choisies pour des tests pour déterminer la valeur prophylactique du vaccin: 1° la région de la Bitterroot Valley, dans la partie occidentale du Montana, et 2° une section de la Snake River Valley dans la partie méridionale de l'Idaho. Dans la région de la Bitterroot Valley, la fréquence était basse, l'infection d'un type extrêmement virulent, la mortalité très élevée, et aucun groupe de la population n'était particulièrement atteint. Dans l'Idaho, les conditions étaient tout à fait différentes. La fréquence était relativement élevée, et le taux de la mortalité assez bas. L'infection était assez bénigne, et la guérison était de règle. En plus, un nombre considérable de cas s'observait dans un groupe restreint, notamment chez des personnes s'occupant de l'élevage des moutons.

Après quatre années d'emploi de ce vaccin (1925-1928), Spencer et Parker ont conclu: 1° que le vaccin avait une réelle valeur prophylactique dans la prévention de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses; 2° que contre le type ultra-virulent de cette maladie le degré de protection était normalement suffisant pour assurer une infection très bénigne avec guérison; 3° que contre les souches moins virulentes du virus, le vaccin conférait une immunité parfaite.

Mais plus intéressant encore est le rapport publié

par R. R. Parker en 1935 pour la période de dix ans, 1925-34, basé sur la vaccination d'approximativement 150.000 personnes, toutes sujettes à un haut degré de contamination. Dans ce groupe il n'y avait que 64 cas de fièvre pourprée, dont 45 ont été observés pendant la saison même qui avait suivi la vaccination, et 19 cas observés après des intervalles de un à trois ans.

Pour la période de dix ans précédant la vaccination (1915-24), il y a eu dans la région de la Bitterroot Valley, 77 cas de fièvre pourprée (fréquence annuelle 7,7), dont 55 adultes et 16 enfants âgés de moins de 13 ans. Il y a eu 41 cas de mort parmi les adultes, et 5 parmi les enfants. La mortalité était: pour l'ensemble des cas, 66,2%; pour les adultes 74,6%; pour les enfants, 37,5%.

Pendant la période de 1925-34 on observa dans cette même région, 83 cas de fièvre pourprée, dont 15 membres du laboratoire (donc pas infectés d'une façon naturelle), et ne tenant pas compte de ces derniers, la fréquence annuelle est ramenée à 6,8. Parmi les sujets qui avaient été antérieurement vaccinés (31 cas), il y a eu 28 guérisons et 3 cas de mort, avec une mortalité globale de 11,11%. Parmi les sujets non vaccinés (52 cas), la mortalité était de 82,05% pour les adultes (32 cas de mort sur 37), et pour les enfants de 38,5% (5 cas mortels sur 13).

La valeur du vaccin contre la forme extrêmement virulente de fièvre pourprée est démontrée non seulement par le taux de mortalité moindre chez les su-

jets vaccinés, mais aussi par la frappante amélioration dans l'évolution de l'infection chez les malades. Il y avait une toxicité moins nette en comparaison avec ce que l'on observait chez les non-vaccinés: le cœur et les reins furent moins gravement atteints; l'éruption resta discrète, d'une couleur vive et non hémorragique, disséminée et éparse dans la plupart des cas, et dans quelques cas nettement localisée; la dépression mentale assez marquée que l'on observe fréquemment fut légère ou absente; le faciès anxieux fut absent ou moins apparent, et les signes nerveux et l'insomnie moins évidents; enfin, l'aspect clinique tout entier fut notamment moins alarmant. La convalescence fut plus rapide dans la plupart des cas, et dans quelques cas d'une rapidité étonnante. Par contre, certaines des personnes les moins atteintes, et chez qui la durée de la maladie fut assez courte et l'éruption presque néante, ne retrouvèrent leur santé habituelle qu'après plusieurs mois.

Voici un résumé des trois cas mortels:

1° Un bactériologue au laboratoire de Hamilton avait reçu deux injections de 1 c.c. et 2 c.c. du vaccin en septembre 1927, immédiatement après avoir pris possession de son nouveau poste. Il s'était injecté encore 1 c.c. du vaccin le 30 janvier 1928. Peut-être avait-il fait cela parce qu'il croyait s'être exposé à l'infection; mais, si c'est le cas, il ne l'a pas signalé. Début quatre jours plus tard, le 3 février 1928. Traité pour une grippe, dont il y avait alors une épidémie. Après quatre jours, il se sentit mieux, température à 37°2, et sortit du lit. Soudaine prostration l'après-

midi même, et son état empira progressivement. Mort le onzième jour de la maladie.

2° Berger. Deux injections de 2 c.c., le 3 et le 15 mars 1930. Tomba malade le 25 juin 1930, et admis à l'hôpital le même jour. Température à 40°, pouls à 88; le lendemain, chute progressive de la température à 37°5 et ralentissement du pouls à 70. A ce moment on lui injecte 1 litre de sérum glucosé le 26 juin, en I. V., 1 litre de sérum salé, en S. C., le même jour, puis 1 litre de sérum glucosé le 27 juin et encore le 1^{er} juillet. Des réactions marquées d'intolérance suivirent ces injections, et la mort qui survint fut peut-être le résultat des injections glucosées — comme cela se voit expérimentalement chez les cobayes.

3° Berger. Deux injections de 2 c.c. le 4 et le 13 avril 1930. Début de la maladie le 18 juin. Resta seul dans un camp dans les montagnes. Lorsqu'on le trouva, il était délirant. Emmené en toute hâte dans un hôpital, il mourut trois heures plus tard.

Pour la région méridionale de l'Idaho, les renseignements sont moins complets pour la période avant 1926. L'année 1910 marqua le chiffre le plus bas des cas (34), tandis qu'en 1923 on observa 120 cas de fièvre pourprée, chiffre le plus élevé. Le taux de mortalité oscillait près de 5%. Pendant la période 1926-1927, il y avait, parmi un groupe de 193 personnes vaccinées, un cas de fièvre pourprée chez un homme n'ayant reçu qu'une seule injection du vaccin. Parmi un autre groupe de 364 « témoins » non vaccinés on observa 22 cas. Pour la région entière on signala

58 cas, dont 3 mortels, avec un taux de léthalité de 5,17%.

Pendant les années 1927-34, l'emploi du vaccin fut étendu à des régions autres que celle dites « des tests ». C'est ainsi que pendant cette période, 125.000 personnes furent vaccinées. Dans les Etats d'Idaho, d'Orégon et de Wyoming, où le taux de la mortalité de la fièvre pourprée est approximativement le même que dans la Bitterroot Valley, 6.000 personnes se firent vacciner. Dans ce groupe on observa deux cas de fièvre pourprée qui ont complètement guéri. 19.000 personnes furent vaccinées dans des régions où le taux de la mortalité est de 50% ou moins. Parmi ceux-ci on signala onze cas authentiques de fièvre pourprée. Tous ont guéri.

On peut se demander jusqu'à quel point le vaccin de Spencer et Parker contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses offre une protection complète. La conclusion de Spencer et de Parker qu'une immunité complète est assurée contre la forme de moindre virulence du virus — celle qui prédomine dans le pays — semble toujours bonne. Quant aux onze cas de fièvre pourprée parmi les 19.000 personnes vaccinées, il faut tenir compte du fait que le degré de protection conféré varie avec chaque individu, et que l'on ne peut pas s'attendre à ce que toute personne vaccinée soit complètement immunisée. La majorité des gens le sont, mais il y a forcément des exceptions. En plus, il est assez probable que la plupart des onze cas signalés furent dus à l'infection par des souches du virus d'une virulence beaucoup plus grande que l'on ne trouve dans ces localités, et ces souches viru-

lentes ne sont habituellement trouvées que dans des régions où la fièvre pourprée sévit d'une manière endémique. Par ailleurs, il paraît que dans n'importe quelle région donnée il y a de temps à autre une période pendant laquelle on observe une exaltation de la virulence des souches du virus résidant chez les tiques de la localité.

Il n'est pas certain qu'une immunité complète soit jamais conférée contre la forme extrêmement virulente du virus. Cela se peut pour les enfants, car parmi les 13 cas d'infection naturelle chez des personnes vaccinées dans la Bitterroot Valley, un seul seulement fut observé chez un enfant de moins de 13 ans. Pour la période 1925-34, le pourcentage des enfants infectés, parmi les sujets non vaccinés, fut de 19,12 (13 cas sur 68). Ces faits, basés sur un nombre de cas si petit, sont loin d'être concluants, mais ils suggèrent la possibilité qu'une proportion assez grande des enfants puisse être protégée.

On a voulu savoir si la vaccination après morsure par une tique infectée, mais avant l'apparition des symptômes, pouvait altérer l'évolution de la maladie chez une personne qui n'avait pas été vaccinée avant. Parmi les 8 cas de ce genre connus, 1 fut mortel. Ce dernier sujet fut contaminé par la souche extrêmement virulente du virus de la Bitterroot Valley. Il reçut 2 c.c. du vaccin le jour même où il fut mordu. La maladie se déclara deux jours plus tard, brûla les étapes, fut extrêmement toxique, sans éruption, et le malade mourut le cinquième jour. Le diagnostic fut confirmé sur des cobayes avec du sang du malade pris avant la mort. En se basant sur ce cas unique, il

faut conclure que la vaccination après morsure est contre-indiquée dans les régions où la période d'incubation est très courte (2-5 jours), et où le type local de l'infection est d'une sévérité comparable à celle que l'on trouve dans le Montana. Les sept autres cas furent observés dans des régions où l'infection est moins sévère, le taux de la mortalité moindre, et la durée d'incubation plus longue (7-12 jours). Dans trois cas le vaccin fut administré 2, 2, et 4 jours respectivement après morsure par une tique; dans quatre cas l'intervalle ne fut pas signalé. Le temps qui s'écoula entre la vaccination et le début de la maladie varia entre 2-6 jours. Six sujets reçurent une seule injection de 2 c.c., et un sujet reçut une injection complémentaire après le début de sa maladie. Tous les sept ont guéri, parmi eux une personne d'un âge assez avancé. D'après ces cas, on peut donc conclure que la vaccination après morsure de tique peut avoir un effet d'amélioration dans les régions où la maladie est moins sévère et où l'incubation est assez longue, surtout si le vaccin est administré immédiatement après la contamination.

Quatre cas de fièvre pourprée furent observés chez des personnes infectées peu de temps après leur vaccination :

1^{er} cas, dans la Bitterroot Valley en 1925. Infecté le jour même ou le lendemain de sa vaccination. Gravement malade, mais a guéri après une convalescence assez longue.

2^e cas, dans la Bitterroot Valley. Homme de 52 ans. Evolution très bénigne.

3^e cas, dans le Wyoming. Contaminé après la se-

conde injection. Début de la maladie le jour de la troisième injection. Hospitalisé pendant six jours. Guérison.

4^e cas, dans la région est du Montana. Mordu par une tique deux jours après la seconde injection. Guérison.

Il semble donc que l'évolution de la maladie fut sensiblement améliorée chez tous ces sujets, et qu'ils ont tous bénéficié de la vaccination.

L'effet des vaccinations chaque année renouvelées sur le degré d'immunité fut étudié chez 28 malades dans la région de la Bitterroot Valley. Parmi 16 cas chez des sujets n'ayant été vaccinés qu'au cours de l'année de leur contamination on observa 3 cas mortels, 1 cas de maladie grave, 3 cas de maladie sérieuse, 2 cas d'une sévérité modérée, 7 cas assez bénins. Trois personnes ayant été vaccinées pendant deux années successives, deux pendant trois années, et trois pendant quatre années successives présentèrent toutes une forme très bénigne de la maladie. Un sujet qui avait été vacciné pendant cinq ans présenta un cas abortif. Trois autres sujets qui avaient été vaccinés respectivement 6, 6 et 8 fois ont eu la fièvre pourprée sous une forme extrêmement bénigne. Il est donc hors de doute que la vaccination répétée plusieurs années de suite offre une protection beaucoup plus grande contre la maladie.

La durée de l'immunité conférée par la vaccination n'est pas encore très bien élucidée. Parker, après une étude de 19 cas portant sur cette question, conclua que, chez un nombre inconnu de sujets vaccinés, un certain degré d'immunité persiste jusqu'à la saison

suivante, et que le degré de cette « immunité résiduelle » est probablement plus grand chez les personnes ayant été vaccinées pendant plusieurs années successives.

Le vaccin ayant passé l'étape expérimentale, les chances de son utilisation adéquate dans l'avenir dépendent des problèmes de distribution et de coordination de l'emploi du vaccin avec d'autres mesures de prophylaxie. Pour obtenir le maximum de distribution, il faut une publicité adéquate et une bonne organisation des moyens de distribution.

L'évaluation de la position économique du vaccin n'est pas encore bien établie. Il y a tendance à le sous-évaluer (par comparaison avec les autres mesures) même chez ceux qui ont une connaissance assez approfondie de la situation. Ceci, bien entendu, est une grave erreur. L'approvisionnement limité, le coût élevé de la production, la disposition de nombreuses personnes de s'opposer à toute vaccination, la nécessité des vaccinations répétées pendant des années successives, et l'attrait populaire des autres mesures plus visiblement tangibles — telles que la destruction des tiques et des animaux rongeurs — tous servent à restreindre à un degré démesuré l'emploi du vaccin.

Quoiqu'il soit évident que les autres moyens de lutte contre la fièvre pourprée ne peuvent pas être diminués dans le moindre degré (surtout dans les régions où la maladie est d'une virulence extrême et les tiques très nombreuses) uniquement à cause de l'introduction du vaccin, la grande faillibilité de ces mesures rend l'emploi systématique du vaccin impératif dans toutes les régions dangereuses, malgré les dépenses

additionnelles. Dans les régions où le danger est moindre, l'utilisation du vaccin est non moins indiquée, car dans la plupart de ces régions la destruction extensive des tiques et des rongeurs est une impossibilité économique. Ceux qui ont surtout besoin du vaccin sont les visiteurs de passage dans des régions dangereuses, et les personnes habitant des endroits lointains ou faiblement peuplés dans les régions infectées. Ce sont surtout les personnes de cette dernière catégorie qui présentent de sérieux problèmes du point de vue de la distribution du vaccin.

En fin de compte, il est apparent que les chances de l'utilisation du vaccin dépendent presque uniquement des praticiens exerçant dans les régions affectées. S'ils donnent leur appui énergique à l'emploi du vaccin, ils auront l'appui des autorités compétentes pour obtenir la publicité nécessaire. Mais si les praticiens se montrent indifférents, le vaccin sera peut-être quand même utilisé d'une façon progressive, mais jamais à un degré suffisant sans l'appui actif de la profession médicale. Certes, il n'y a pas de raison de penser que les médecins seront négligents, et la réponse initiale des praticiens a été satisfaisante. Cependant, pour faciliter la distribution du vaccin, il faudra que des organisations régionales soient créées. Ce sont là des détails administratifs, dont s'occupent activement et le Service de la Santé Publique fédéral et les autorités compétentes de chaque Etat.

CHAPITRE V

Traitement

A cause de la nature des lésions vasculaires, et à cause de la localisation endothéliale du virus, on a supposé qu'une chimiothérapie intraveineuse pourrait être très utile dans le traitement de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Expérimentalement on a utilisé toutes sortes de substances, notamment le novarsénobenzol, le cacodylate de soude, le mercurochrome, le cuivre et l'argent colloïdaux, etc. L'injection de ces substances a parfois l'effet de prolonger la période d'incubation et de modifier l'évolution ultérieure de la maladie. Mais injectées après le début de la maladie, toutes ces substances restent absolument inefficaces. Lorsqu'on les utilise avant l'éclosion des symptômes, leur effet serait dû à la stimulation des cellules endothéliales à une activité de défense suffisante pour retarder le début de la maladie, et pour en modifier les symptômes.

L'utilisation du vaccin de Spencer et Parker dans un but thérapeutique est déconseillée par ses auteurs et actuellement abandonnée. Au Brésil, De Beaurepaire-Arago, de l'Institut Oswaldo Cruz, a traité avec succès la fièvre pourprée avec le sérum des convalescents associé à la vaccinothérapie, mais cette méthode est encore à l'étude. En fin de compte, il n'y a actuel-

lement aucun traitement spécifique de la fièvre pourprée. Le traitement de cette maladie est donc purement symptomatique, ce qui ne l'empêche pas d'être assez efficace s'il est bien conduit.

Les vieux praticiens des régions endémiques des Etats-Unis ont développé, après beaucoup d'années, une technique thérapeutique qui donne très souvent des résultats très heureux. Lorsqu'un sujet se présente avec les symptômes prodromiques de la fièvre pourprée, on lui donne d'abord un purgatif drastique, puis on le met au lit, après un bain chaud. Pendant quelques jours on le met à un régime très sévère. Au même temps on lui administre 1 c.c. du vaccin, non pas dans un but thérapeutique, mais pour l'immuniser dans le cas où la maladie ne se développe pas. S'il n'y a pas d'éruption après le cinquième jour on lui fait une deuxième injection; mais si l'éruption apparaît, on ne lui donne plus de vaccin.

On donne alors 25-50 cgr. de chlorhydrate de quinine en injection intraveineuse, si le malade n'est pas sensible à cette substance, ce dont on s'enquiert d'avance. La quinine, par ses effets diaphorétiques et son action antiseptique, calme l'anxiété du malade, abaisse la température et aide à l'élimination des substances toxiques. En plus de ce médicament, on donne un cachet de phénacétine, ou d'acétanilide, ou d'aspirine, en combinaison avec du salol et de la caféine, toutes les trois heures. Lorsque l'anxiété est très marquée, il faut parfois recourir à la codéine ou à la morphine. Comme boisson, on donne une grande quantité d'eau alcalisée, qui sert en même temps à combattre l'acidose, laquelle est toujours présente et

menaçante. Ce traitement est continué pendant toute la période fébrile, mais on commence à augmenter la nourriture du malade aussitôt que possible.

Quand la température commence à baisser, et le malade s'affaiblit, on lui fait un traitement stimulant, de préférence par la strychnine, que l'on donne à des doses de 1-2 milligrammes; parfois on a recours aussi à la digitaline ou à l'atropine. Pendant la période de convalescence, on administre la quinine par la bouche, et en même temps on fait un traitement fortifiant soit en utilisant le fer et l'arsenic en injections intra-veineuses, soit en donnant par voie buccale une potion contenant du fer, de la quinine et de la strychnine.

Ce traitement symptomatique est le meilleur dont dispose le médecin pour guérir la fièvre pourprée. Il est toujours à essayer, étant donné qu'on lui doit à l'heure actuelle beaucoup de cas de succès dans la lutte contre cette maladie.

CONCLUSIONS

1° La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, que l'on avait cru au début une maladie strictement localisée, sévit actuellement dans toutes les régions des Etats-Unis. En plus, cette maladie existe dans d'autres pays du continent américain, notamment au Canada, au Mexique et au Brésil.

2° L'accroissement de la fièvre pourprée au cours des dernières années, surtout dans les régions fortement peuplées de l'Est, soulève des problèmes d'hygiène qui sont activement traités par les autorités compétentes du Service de la Santé Publique.

3° De toutes les mesures prophylactiques dont on dispose actuellement, le vaccin de Spencer et Parker est le plus efficace.

a) Le vaccin a une réelle valeur prophylactique dans la prévention de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.

b) Contre le type ultra-virulent de la maladie, le degré de protection est normalement suffisant pour assurer une infection très bénigne avec guérison.

c) Contre les souches moins virulentes du virus, le vaccin confère une immunité parfaite.

d) Les enfants sont mieux protégés que les adultes, et parmi eux une immunité complète contre les souches très virulentes du virus est plus fréquente.

e) La vaccination après morsure est contre-indi-

quée dans les régions où la période d'incubation est très courte et où le type local de l'infection est très sévère. Par contre, elle peut être indiquée dans les régions où la maladie est bénigne et où l'incubation est assez longue.

f) L'évolution de la fièvre pourprée chez des personnes infectées peu de temps après leur vaccination est sensiblement améliorée.

g) La vaccination renouvelée plusieurs années de suite offre une plus grande protection contre la maladie.

4° L'emploi du vaccin dans un but thérapeutique après le début de la maladie est nettement contre-indiqué.

5° Il n'y a pas de traitement spécifique. Cependant, un traitement symptomatique bien conduit peut donner de très beaux succès.

Vu: *Le Président de Thèse,*
L. TANON.

Vu: *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BADGER, L. F. — Laboratory diagnosis of endemic typhus and Rocky Mountain spotted fever. *Am. J. Pub. Health*, 23 : 19-27, 1933.
- Laboratory diagnosis, etc. with special reference to cross-immunity tests. *Am. J. Trop. Med.*, 13 : 179-190, 1933.
- BECKER, F. E. — Rocky Mountain spotted fever in Colorado. *Colorado Med.*, 24 : 225-228, 1927.
- BRUMPT, E. — Hôtes vecteurs vicariants du virus de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 113 : 1362-1366, 1933.
- La fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses sont deux maladies distinctes. Résultats de l'épreuve de l'immunité croisée dans les maladies exanthématiques. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 110 : 1199-1202, 1932.
- Transmission de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses par la tique américaine *Amblyomma cayennense*. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 114 : 416-419, 1933.
- Précis de Parasitologie. Masson et Cie. Paris, 1927.
- CANTON, W. P. — Rocky Mountain spotted fever as found in the east. *Virginia Med. Monthly*, 63 : 263-267, 1936.
- CONNOR, C. R. — Immunity in Rocky Mountain spotted fever. *Journ. Immunol.*, 9 : 269-289, 1924.
- CUMMING, J. G. — Rocky Mountain spotted fever invades the east. *South. Med. Jour.*, 27 : 783-788, 1934.
- DE BEAUREPAIRE-ARAGO, H. — Les vaccinations contre la fièvre pourprée. *Brazil Medico*, T. XLVII, n° 5.
- DYER, R. E. — Relationship between Rocky Mountain spotted fever and exanthematic fever typhus of Sao Paulo. *Pub. Health rep.*, 48 : 521-522, 1933.
- DYER, R. E., RUMREICH, A. S., BADGER, L. F. — The typhus-Rocky Mountain spotted fever group in the United States. *J.A.M.A.*, 97 : 589-595, 1931.
- FISHER, L. C. — Chemotherapy of experimental spotted fever. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 29 : 633-635, 1932.
- FLIPPIN, J. — Rocky Mountain spotted fever in Pennsylvania. *Amer. Jour. Med. Sciences*, mai 1936, p. 685.
- GOLDBERG, H. C. — Rocky Mountain spotted fever; report of case. *J. Med. Soc. New Jersey*, 33 : 478-479, 1936.

- HARRIS, P. N. — Histological study of case of eastern type of Rocky Mountain spotted fever. *Am. J. Path.*, 9 : 91-104, 1933.
- HASS, G. M. et PINKERTON, H. — Spotted fever; experimental study of fièvre boutonneuse. *Jour. Exp. Med.*, 64 : 601-623, 1936.
- JEWEL, E. L. — Rocky Mountain spotted fever with special attention to treatment. *Colorado Med.*, 32 : 220-224, 1935.
- LEMIERRE, A. — Sur un cas de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses observé à Paris. *Presse Médicale*, 42 : 265-267, 1934.
- LEMONS MONTEIRO, J. — O tifo exantemático de São Paulo e suas relações com a febre maculosa das Montanhas Rochosas, à luz das provas de imunidade cruzada. *Bol. Soc. de Med. e Cir. de São Paulo*, 17 : 55-69, 1933.
- Vaccina contra o tifo exantemático de São Paulo; novas correlações entre esta infecção e a febre maculosa das Montanhas Rochosas. *Brazil Medico*, 49 : 116-121, 1935.
- MAILLARD, E. R. et HAZEN, E. L. — Rocky Mountain spotted fever in New York State outside of New York City. *Am. J. Pub. Health*, 25 : 1015-1017, 1935.
- MILAM, R. — Rocky Mountain spotted fever in North Carolina. *South Med. Jour.*, 27 : 788, 1934.
- MAXCEY, K. F. — The Weil-Felix reaction of the rabbit in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever (eastern type). *J. Infect. Diseases*, 58 : 288-292, 1936.
- MOOSER, H. — Etiologie de la fièvre tachetée du Mexique. *Arch. f. Schweiz u. Tropenhyg.*, 32 : 261-264, 1928.
- MULHOLLAND, H. B. — Clinical study of eastern type of Rocky Mountain spotted fever. *Virg. Med. Monthly*, 62 : 71-76, 1935.
- MUNTER, H. — Über die Weil-Felixsche Reaktion beim experimentellen Felsengebirgsfieber. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, 109 : 124-128, 1928.
- PARKER, R. R. — Rocky Mountain spotted fever : certain phases of problem. Summary of present information. *Arch. Pathology*, 15 : 398-429, 1933.
- Epidemiology of Rocky Mountain spotted fever with particular reference to distribution and prevalence in western United States. *Northwest Med.*, 34 : 111-121, 1935.
- Results of ten years' prophylactic vaccination. *Jour. Infect. Diseases*, 57 : 78-93, 1935.

- PARKER, R. R. et DAVIS, G. E. — Protective value of convalescent sera of São Paulo exanthematic typhus against virus of Rocky Mountain spotted fever. *Pub. Health rep.*, 48 : 501-507, 1933.
- PARKER, R. R., PHILIP, C. B. et JELLISON, W. L. — Rocky Mountain spotted fever: potentialities of tick transmission in relation to geographical occurrence in the United States. *Am. J. Trop. Med.*, 13 : 341-379, 1933.
- PINCOFFS, C. M. et SHAW, C. C. — Eastern type of Rocky Mountain spotted fever. Report of case with demonstration of rickettsiae. *Med. Clin. North America*, 16 : 1097-1114, 1933.
- PINKERTON, H. — Criteria for accurate classification of rickettsioses and of their etiologic agents. *Parasitology*, 28 : 172-189, 1936.
- PIERCE, C. M. et VANDERKAMP, H. — Rocky Mountain spotted fever. Report of 2 cases in western Nebraska. *Nebr. Med. J.*, 16 : 69-71.
- REIMANN, H. A., ULRICH, H. L. et FISHER, L. C. — Differential diagnosis between typhus and spotted fever; report of case and isolation of new mild type of spotted fever virus. *J.A.M.A.*, 98 : 1875-1879, 1932.
- RICHARDS, G. G. — Rocky Mountain spotted fever. *Ann. Int. Med.*, 6 : 1207-1211, 1933.
- RUMREICH, A. S. — Typhus and Rocky Mountain spotted fever group. Developments in epidemiology and clinical considerations. *J.A.M.A.*, 100 : 331-334, 1933.
- SPENCER, R. R. — Expansion of investigations on tick-borne diseases by United States Public Health Service. *Pub. Health rep.*, 46 : 2097-2101, 1931.
- SOCIÉTÉ DES NATIONS. — Rapport épidémiologique, n° 3, 1937.
- TOOMEY, N. — Spotted fever immunization; results and recommendations. *Ann. Int. Med.*, 6 : 82-90, 1932.
- VAN MEIRHAEGHE, A. — Aperçu d'ensemble sur les fièvres exanthématiques attribuées au genre *Rickettsia*. *Rev. belge Sc. Med.*, 6 : 37-38, 1934.
- WOLBACH, F. — Studies of Rocky Mountain spotted fever. *Jour. Med. Research*, 41 : 1-197, 1919.
- ZIJERVELD, M. — Action du sérum dans les cas de fièvre pourprée chez l'homme. *Nederl. Tijds. Genees.*, n° 2, p. 141, 1932.